



## **Allucinazioni ed altri sintomi psicotici associati all'uso dei farmaci per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività nei bambini**

*A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo\**

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) viene sempre più frequentemente diagnosticato negli Stati Uniti tra i bambini in età scolare, molti dei quali trattati con terapia farmacologica. Da un'indagine condotta nel 2003 dai Centers for Disease Control and Prevention degli Stati Uniti, è stato stimato che il 7,8% dei bambini di età compresa tra 4 e 17 anni risulta affetto da ADHD e che il 4,3% dei soggetti di questa fascia d'età riceve farmaci specifici per la cura della patologia. L'impatto sulla sanità pubblica di una reazione avversa a farmaci per l'ADHD può quindi essere significativo e ciò pone in rilievo l'esigenza di delineare in maniera più soddisfacente il profilo di tollerabilità di queste molecole.

L'idea di eseguire una prima revisione degli eventi psichiatrici da farmaci utilizzati nei bambini con ADHD nasce da un dibattito pubblico avvenuto nel 2005 durante un meeting organizzato dal Pediatric Advisory Committee (PAC) della FDA. I risultati dell'analisi, presentati nel 2006, hanno mostrato un aumento del rischio di psicosi e mania correlato all'impiego di questi farmaci.

L'obiettivo del presente studio, realizzato dal CDER (Center for Drug Evaluation and Research) della FDA, è stato quello di analizzare i dati di sorveglianza post-marketing e quelli derivanti da trial clinici di tutti i farmaci già indicati per il trattamento della ADHD o di quelle molecole in fase di sviluppo clinico per tale indicazione in pediatria, al fine di ottenere una migliore comprensione della loro capacità di indurre reazioni avverse psichiatriche, determinandone inoltre la frequenza.

La FDA ha richiesto alle aziende farmaceutiche di ricercare all'interno delle banche dati elettroniche degli RCT tutti gli eventi avversi correlabili a mania o psicosi indotti da farmaci psicostimolanti per ADHD di loro produzione. La ricerca degli eventi è stata eseguita utilizzando i seguenti termini predefiniti: allucinazioni (di qualsiasi tipo, es. visive, uditive, tattili, miste), disturbi deliranti (di qualsiasi tipo, es. somatici, di persecuzione, di grandezza, di riferimento), schizofrenia (di qualsiasi tipo), disturbo psicotico, psicosi transitoria, psicosi acuta, paranoia, psicosi infantile, disturbo schizofrenico/schizoaffettivo, catatonìa, mania ed ipomania.

Sono state incluse nell'analisi le seguenti molecole: amfetamina (capsule a rilascio prolungato), desmetilfenidato (compresse, capsule a rilascio prolungato), metilfenidato (capsule a rilascio prolungato, formulazione long-acting e transdermica), atomoxetina (capsule), modafinil (compresse). Per quest'ultima molecola, l'impiego nell'ADHD non è stato autorizzato negli Stati Uniti, a causa della possibile insorgenza di gravi reazioni dermatologiche.

Sono stati considerati tutti gli eventi verificatisi durante gli RCT pediatrici o entro 48 ore dalla sospensione del trattamento. Le ditte farmaceutiche hanno fornito la descrizione degli studi clinici, il numero di pazienti esposti ai farmaci e la durata di esposizione, in modo da permettere il calcolo dei rapporti di incidenza. In un'analisi separata, sono stati vagliati tutti i casi di psicosi o mania di bambini ed adulti trattati con farmaci per ADHD identificati nel database di segnalazione spontanea AERS (Adverse Event Reporting System) della FDA. L'analisi ha preso in esame i report ricevuti tra il 1 gennaio 2000 ed il 30 giugno 2005 che includessero i sopracitati sintomi psichiatrici. Contemporaneamente, è stato richiesto alle ditte



produttrici di fornire tutti i dati recepiti dai propri database di sorveglianza post-marketing.

Complessivamente, sono stati analizzati 49 RCT sugli psicostimolanti per l'ADHD ed eseguiti nell'ambito di programmi pediatrici. Un totale di 11 casi di psicosi/mania si sono verificati in associazione ai principi attivi in studio (eccetto l'amfetamina) durante un trattamento in doppio cieco complessivo di 743 anni-persona. Il tasso di eventi per 100 anni-persona nel gruppo in trattamento attivo è risultato pari a 1,48 (IC 95% 0,74-2,65). Al contrario, tra tutti i bambini con ADHD inseriti nel gruppo placebo, in un periodo di esposizione pari a 420 anni-persona, non sono stati osservati eventi avversi sovrapponibili a psicosi/mania.

I risultati ottenuti dalla revisione delle segnalazioni spontanee post-marketing provenienti dall'AERS o dalle banche dati delle ditte produttrici dei farmaci sono stati sovrapponibili.

Complessivamente, sono stati individuati 865 report relativi a segni e/o sintomi di psicosi o mania da farmaci per l'ADHD. Di questi, la maggior parte si riferiva a pazienti pediatrici, dei quali circa la metà era di età  $\leq 10$  anni.

La maggior parte dei casi (30%-78%, secondo il tipo di farmaco) è stata confermata dagli operatori sanitari e mostrava un'associazione temporale positiva con la somministrazione del farmaco. La percentuale dei report che riportava un dechallenge positivo (risoluzione dei sintomi dopo sospensione del farmaco) variava tra il 25% ed il 59%, in relazione al farmaco.

Non sono stati rilevati fattori di rischio specifici per gli eventi avversi in studio. Nel 90% dei casi non è stata descritta una storia pregressa di disturbi psichiatrici similari. Le allucinazioni (sensazioni visive e/o tattili di insetti, serpenti o vermi) erano tra gli eventi più comunemente segnalati nei bambini e sono risultate reversibili alla sospensione dei farmaci.

I dati derivanti da RCT e dal sistema di sorveglianza post-marketing negli Stati Uniti hanno quindi mostrato che alcuni pazienti, inclusi alcuni senza fattori di rischio particolari, possono sviluppare segni o sintomi correlati a psicosi o mania, come le allucinazioni, a dosi terapeutiche dei farmaci più frequentemente usati per la cura dell'ADHD.

In aggiunta alle limitazioni intrinseche alle analisi di sicurezza, esistono delle problematiche specifiche di questo studio. In primo luogo, un ampio numero di RCT ha reclutato soggetti con alta probabilità di risposta alla terapia farmacologica, mentre sono stati esclusi coloro che avessero avuto in precedenza episodi di intolleranza a psicostimolanti. Secondariamente, il tempo di esposizione ai farmaci di molti studi clinici (23 giorni in media) non era sufficiente per individuare eventi avversi non frequenti. Tale durata di osservazione poteva infatti risultare adeguata, nel caso in cui l'insorgenza dei sintomi psichiatrici si verificasse a distanza di giorni o qualche settimana dall'inizio del trattamento per l'ADHD, come osservato in circa 2/3 delle segnalazioni post-marketing, ma non lo era nel caso della rilevazione di altri eventi che mostrassero tempi di latenza più lunghi.

In realtà, le limitazioni citate potrebbero portare ad una sottostima del segnale di sicurezza. Nella programmazione di futuri RCT, bisognerà quindi correggere questi elementi al fine di una esatta definizione del profilo di sicurezza dei farmaci per la cura dell'ADHD.

I pazienti ed i medici dovrebbe inoltre essere messi a conoscenza della possibilità di comparsa di sintomi psichiatrici assimilabili a psicosi o mania durante il trattamento farmacologico dell'ADHD.



**\*Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** farmaci per ADHD, RCT in pediatria, sorveglianza post-marketing.

**Riferimento bibliografico:** Mosholder AD et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 611-6.